

170
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

215

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ANDRÉ FISCHBACHER

Né le 10 Août 1905, à Paris.

Insuline et Perméabilité rénale

PRÉSIDENT : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE LES PRESSES MODERNES

45, rue de Maubeuge.

1929

INSULINE
ET
PERMÉABILITÉ RÉNALE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ANDRÉ FISCHBACHER

Né le 10 Août 1905, à Paris.

Insuline et Perméabilité rénale

PRÉSIDENT : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE LES PRESSES MODERNES

45, rue de Maubeuge.

1929

Le Doyen : M. ROGER

I. — Professeurs.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	LÉCÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	N.
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
	DELBET.
	HARTMANN.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — Agrégés en exercice.

MM.

ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE. . .	Neurologie et Psychiâtrerie.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . . .	Pathologie médicale.
BINET. . .	Physiologie.
BLANCHETIÈRE . . .	Chimie biologique.
BROCQ . . .	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ . . .	Pathologie médicale.
CADENAT. . .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL. . .	Pathologie médicale.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ . . .	Hygiène.
DOGNON . . .	Physique.
DONZELOT . . .	Pathologie médicale.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ECALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER . . .	Pathologie médicale.
GARNIER. . .	Pathologie expérimentale.
GATELLIER . . .	Pathologie chirurgicale.
GIROUD . . .	Histologie.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER . . .	Urologie.
HOVELACQUE. . .	Anatomie.
HUTINEL. . .	Pathologie médicale.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri) . . .	Chimie biologique.
LARDENNOIS. . .	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE. . .	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX . . .	Anatomie pathologique.
LÉVY-SOLAL . . .	Obstétrique.
LHERMITTE . . .	Pathologie mentale.
LIAN . . .	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale.
MERCIER (Fern.) . . .	Pharmacologie.
METZGER. . .	Obstétrique.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON . . .	Histologie.
OBERLING. . .	Anatomie pathologique.
OLIVIER . . .	Anatomie.
PHILIBERT . . .	Bactériologie.
QUÉNU . . .	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils. . .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL . . .	Obstétrique.
VELTER . . .	Ophtalmologie.
VERNE . . .	Histologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens.

MM.

BUSQUET. . .	Pharmacologie.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.
LEQUEUX. . .	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERRER . .	Histologie.
ZIMMERN. . .	Physique.

IV. — Agrégés chargés de Cours de Clinique annexe à titre permanent.

MM.

ALGLAVE. . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
LÉRI	Clinique médicale.
MOCQUOT. . .	Clinique chirurgicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.

V. — Chargés de Cours.

MAUCLAIRE, agrégé	{ Chargé des cours de chirurgie orthopé- dique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLEY-BERT .	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLÉ .	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Nous ne voulons pas présenter ce travail sans rendre tout d'abord hommage à notre Maître, le Professeur LOEPER. Non seulement il nous a donné le grand avantage de nous instruire pendant un an dans son Service d'Hôpital où il nous a accueilli comme externe, mais encore il a bien voulu nous indiquer le sujet de cette thèse, sujet que l'on ne doit considérer que comme l'un des éléments de cet ensemble de recherches et de travaux qu'il a depuis des années consacrés à l'étude des maladies dites de la nutrition.

Il nous a communiqué ses observations cliniques, le résultat de ses expérimentations. D'autre part, il nous a largement ouvert les portes du Laboratoire de Thérapeutique, à la Faculté de Médecine, nous guidant constamment dans la direction de nos travaux.

Enfin, il a bien voulu nous faire le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude et de notre indéfectible reconnaissance.

INTRODUCTION

L'insuline, depuis sa découverte, a suscité un nombre incommensurable de travaux. CHOAY, à la fin de son beau livre, mentionne, en 1925, plus de 1.300 indications bibliographiques. Depuis lors, les expérimentateurs n'ont pas cessé d'explorer dans tous les domaines la nature et les propriétés de cette grande découverte de la médecine moderne.

Or, si l'on commence à se mettre d'accord sur les bases indispensables à l'étude de toute préparation pharmacologique : extraction, préparation, titrage ; si l'on a approfondi la physiologie de son action ; si l'on a étudié ses applications thérapeutiques dans presque tous les domaines de la pathologie, l'on n'a fait qu'explorer la diffusion de l'insuline dans l'organisme.

Un point de son histoire reste particulièrement sombre et presque'inexploré : c'est le sort de l'insuline injectée.

Pourtant, dès 1923, BEST, SCOTT et BANTING montraient la présence d'insuline dans le sang des animaux de laboratoire normaux. Peu après, ils la retrouvaient dans l'urine.

Et, enfin, la question de l'insuline urinaire était encore approfondie par FISHER et NOBIE, qui démontraient le passage dans l'urine d'une forte partie de l'insuline administrée aux animaux de laboratoire.

C'est aux travaux de ces auteurs passés, comme le constate le Professeur LOEPER (Communication Soc. Méd. Hôp., juillet 28) presque inaperçus, que nous devons l'idée de ce travail ; il était naturel, en effet, de rechercher alors quel était le rôle de la perméabilité rénale sur l'excrétion urinaire de l'insuline, et sur son action hypoglycémiante.

Après avoir, autant que le permettent les recherches actuelles, défini la substance qui nous intéresse, et il n'est guère d'autre moyen que de rappeler les procédés d'extraction et de préparation qui permettent d'obtenir ce complexe de nature encore indéterminée, désigné sous le nom d'« insuline », nous résumerons ses effets physiologiques actuellement établis. Puis nous rappellerons ce qu'il est connu de sa diffusion dans l'organisme et, plus particulièrement, de son élimination urinaire.

Puis nous en viendrons à la partie proprement originale de ce travail : rapports de la perméabilité rénale et de l'action hypoglycémiante de l'insuline d'une part, de son élimination urinaire d'autre part.

a) Nous exposerons, d'une part, nos recherches cliniques sur ce sujet ;

b) D'autre part, les recherches expérimentales que nous avons entreprises.

Enfin, nous indiquerons les conclusions physiologiques et cliniques qui nous paraissent établies par nos observations.

PREMIÈRE PARTIE

L'insuline.

trait brut, ainsi préparé, est séparé des matières grasses dont il est chargé, soit mécaniquement, soit par éther ou chloroforme. Dans cet extrait on précipite l'insuline par l'alcool fort.

Purification.

Diverses techniques ont été proposées pour débarrasser de ses protéoses et pour concentrer cette insuline brute. Rappelons les trois principaux types de ces méthodes :

a) Précipitation par l'alcool acide et à froid. —

C'est de beaucoup le procédé le plus employé ; l'acide employé est SO_4H_2 à des concentrations variables (procédés TORONTO - 17) HCL a été aussi employé (PENAU - 25 — BANTI - 52).

b) Alcool acide et à chaud. — C'est la méthode de CHABANNIER - 6. Bien qu'il ait fait ses preuves, ce type de préparation est actuellement peu utilisé en clinique ;

c) Alcool neutre et à froid. (DUDLEY - 18).

Bien d'autres procédés ont été préconisés (précipitation par l'acide picrique, par l'alcool éthylique et le chlorure de sodium, par l'alcool-éther, absorption par le noir végétal, précipitation par l'acide chlorhydrique concentré).

Par ces procédés, on obtient des préparations douées d'une action hypo-glycémiante nette, à des doses de 0,1 à 1 mg.

**Préparation de la solution pour emploi
thérapeutique.**

L'insuline purifiée peut être mise en solution dans l'eau distillée (COLLIP — 16) dans l'eau acidulée à $\text{pH} = 2,5$ (WALDEN, TORONTO, BEST et SCOTT — 8), acide sulfurique centième normal (BOIVIN — 13), eau stérile à $\text{pH} = 4$ (MATILL, PIPER, ALLEN — 241).

La stérilisation de cette solution est faite par passage sur bougie BERKEFELD, ou par addition d'un antiseptique (crésol à 1 p. mille).

Titrage de l'Insuline.

Etant données les connaissances actuelles sur la nature du produit obtenu par les procédés précédents, un titrage chimique n'est pas encore possible ; aussi est-ce aux méthodes physiologiques que l'on a dû avoir recours pour établir une unité insulinique.

Bases biologiques du titrage. — C'est sur l'un des effets que l'injection d'insuline détermine chez l'animal qu'est basé le titrage des solutions. On se base, en effet, sur l'état convulsif qui en résulte chez l'animal normal.

Le lapin constitue le réactif animal de choix. Rappelons que, pour une dose convenable d'insuline, l'on constate, après une période d'incubation variable (1 à 3 heures), de l'abattement et de la prostration. Les animaux s'étendent, font des mouvements de mastication à vide, la respiration s'accélère et devient superficielle. Brusquement,

des convulsions violentes se déclenchent, convulsions généralisées avec suspension de la respiration. Des crises convulsives se succèdent, entrecoupées de périodes d'accalmie. Suivant la dose d'insuline injectée, les accidents rétrocedent ou s'aggravent. Dans ce dernier cas, la mort survient, soit au cours d'une crise par syncope respiratoire, soit en dehors des crises, dans le coma.

Chez le chien, les phénomènes sont analogues, mais la marge entre la dose léthale et la dose convulsivante est plus grande que chez le lapin.

Le chat, le cobaye, le rat, paraissent des animaux réactifs moins sensibles que le lapin.

Hypo-glycémie insuliniennne chez le lapin. — La chute de la glycémie est déjà perceptible 15 à 20 minutes après l'injection d'insuline et souvent elle atteint dès ce moment son minimum.

Existe-t-il un rapport constant entre l'hypo-glycémie et l'état convulsif ? Les auteurs paraissent actuellement partagés sur ce point : des facteurs de variabilité dus à l'insuline, d'autres dus à l'animal, d'autres à la voie d'introduction, interviennent en effet. Pourtant, l'on peut dire que c'est au taux de 0,045 pour cent de sucre sanguin que correspond l'apparition des convulsions chez le lapin.

Définition de l'unité d'insuline.

L'on s'est efforcé d'établir des « unités » arbitrairement rapportées à tel ou tel critère. Telle est l'unité physiologique ou unité-lapin-Toronto, définie par BANTING, BEST, COLLIP, MACLEOD (4), comme

« la quantité d'insuline susceptible d'abaisser, en cinq heures, au taux convulsivant de 0,045 pour cent, la glycémie du lapin de 2 kgs à jeun depuis 24 heures. »

Cette unité a été considérée comme trop forte en clinique, d'où la création d'une unité « clinique » fixée arbitrairement au tiers de l'unité-lapin. Cette unité clinique, admise universellement, a été adoptée comme « unité internationale » par le Congrès d'Edimbourg, en 1923.

Nous n'insisterons pas sur les différentes techniques de titrage préconisées par les divers auteurs. Elles permettent toutes d'obtenir un titrage physiologique qui, à défaut du titrage pondéral encore irréalisable, donne des solutions d'un effet à peu près constant. Un essai clinique est pourtant pratiqué pour la plupart des bonnes préparations.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE DE L'INSULINE

Les connaissances sur la physiologie de l'insuline sont devenues aussi complexes que nombreuses ; aussi nous contenterons-nous de résumer les propriétés physiologiques actuellement nettement établies de l'insuline.

a) *Action hypo-glycémiante de l'insuline.* — Lorsqu'on injecte de l'insuline, on détermine, dans les heures qui suivent, une chute passagère de la glycémie. Cette hypo-glycémie est constante. Elle subit d'importantes variations, suivant un nombre considérable de circonstances. Son début est presque immédiat : 10 minutes après l'injection environ.

L'intensité de la chute de glycémie est proportionnelle à la dose injectée. La durée de l'hypo-glycémie est également fonction de la dose d'insuline.

D'autre part, la richesse des réserves hydrocarbonnées de l'animal, le mode d'administration, la qualité de l'insuline, entrent en ligne de compte pour modifier son action.

Nous étudierons particulièrement la forme de la courbe d'hypo-glycémie : dans un premier temps, 30 minutes environ, la glycémie tombe brusquement ; dans une seconde période, la courbe se redresse, les réserves de l'animal entrant en

jeu ; enfin, au bout de 2 h. 1/2 environ, la courbe se termine, soit par la mort de l'animal, soit par le retour à une glycémie normale. (Voir figure I).

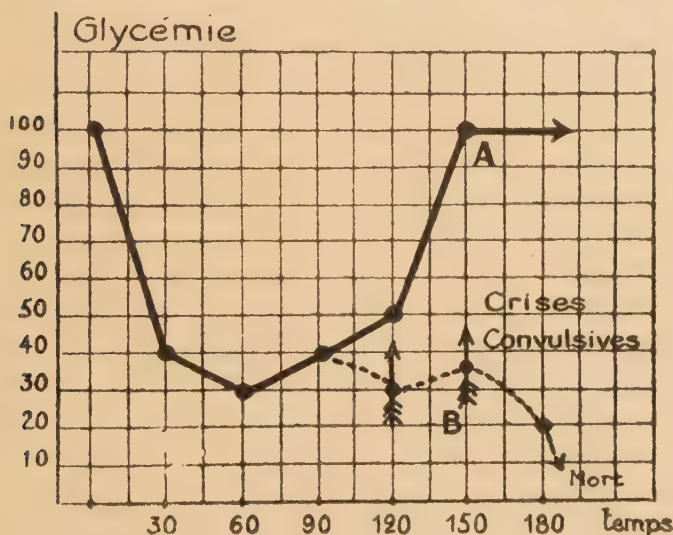


FIG. 1. — Courbes-types de la chute de glycémie du lapin insuliné.

A — Dose non mortelle.

B — Dose mortelle.

Nous ne décrivons pas à nouveau les symptômes de l'hypo-glycémie. Ajoutons seulement que l'administration de sucre et surtout des sucres réducteurs non substitués (glucose, maltose, fructose) suffit à faire sortir l'animal du coma et à rétablir une glycémie normale.

b) *Action sur l'acidose.* — C'est cliniquement qu'a été découverte l'heureuse influence de l'injection de l'insuline sur l'acidose des diabétiques. En dehors du diabète, on a utilisé l'insuline dans tous les cas d'acidose : acidose du jeûne, vomissements

incoercibles de la grossesse, vomissements acétonémiques de l'enfance.

L'explication de cette action a donné lieu à de nombreuses controverses, dont la seule conclusion qui paraisse établie est que la disparition des corps cétoniques est liée à la combustion du sucre.

c) *Action sur l'eau.* — Il résulte de nombreuses recherches, que l'insuline provoque, du moins dans les états de dénutrition, une fixation d'eau dans les tissus, sorte de turgor qui peut s'expliquer par la mise en réserve au niveau des tissus de glycogène.

Quant aux œdèmes signalés au cours de traitements insuliniques, il est impossible de dire actuellement s'ils relèvent d'une influence de l'insuline sur le rein.

d) *Action sur les graisses.* — On a constaté que l'insuline abaissait très rapidement le taux de la lipémie souvent très élevé dans les diabètes graves: nous ne savons encore rien du mécanisme intime qui préside à cette action.

e) *Action sur la nutrition générale.* — Chez le diabétique, comme chez le chien dépancréaté, l'action de l'insuline sur la nutrition est évidente: relèvement du poids, récupération des forces. Elle s'explique suffisamment par la fixation du glucose dans les tissus, son action sur les métabolismes des protéines, des graisses et de l'eau. Cette action globale démontre bien le rôle primordial joué par cette hormone, qu'il agisse exclusivement sur l'un de ces métabolismes et par son intermédiaire sur

tous les autres, ou qu'elle ait une action directe sur chacun d'eux.

f) *Action de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire.* — Des expériences contradictoires ont été faites pour explorer l'action de l'insuline sur le glycogène hépatique. Il semble pourtant établi que l'insuline favorise la consommation du glycogène hépatique.

Au niveau du muscle squelettique, comme au niveau du muscle cardiaque, il a été nettement prouvé que la présence d'insuline dans le sang utilisé, était nécessaire à la consommation du glycogène.

Ainsi serait démontré le rôle primordial de l'insuline dans le métabolisme du sucre.

CHAPITRE III

DIFFUSION DE L'INSULINE DANS L'ORGANISME

a) *Origine de l'Insuline.* — Depuis que la démonstration histologique d'une sécrétion interne du pancréas a confirmé la notion établie par LAGUESSE d'une origine insulaire de la sécrétion, cette localisation a été de nombreuses fois précisée par différentes méthodes (coloration intra-vitam de BENSLEY, ALLEN, MACLEOD - 1, — 23) d'où le nom d'insuline donné au produit qui nous intéresse.

Mais, dans un grand nombre d'expériences, des auteurs comme : BEST et SCOTT (7), WINTER et SMITH (27), COLLIP (15), BEST, SMITH et SCOTT (11) ont pu retirer des tissus les plus divers et même des végétaux et des micro-organismes, un produit qui se montre capable d'abaisser la glycémie de l'animal normal, de faire disparaître chez l'animal dépancréaté, les symptômes diabétiques ; un produit qui présente, en un mot, les propriétés caractéristiques de l'insuline pancréatique.

BEST, SCOTT et BANTING (9) ont trouvé de l'insuline, non seulement dans le sang, mais dans presque tous les tissus (BEST, SMITH et SCOTT (11) : glandes digestives, muscles squelettiques, muqueuses gastrique et duodénale, foie, rate, reins thyroïde, surrénales, placenta, poumons, cerveau, en un mot, dans tous les tissus où elle a été cherchée.

Chez les vertébrés supérieurs, la non spécificité du pancréas a été prouvée, d'une part par l'extraction d'insuline en quantité appréciable d'organes comme le thymus et les glandes salivaires et, surtout, par la possibilité d'extraire le produit en quantité appréciable des tissus de l'animal dépancréaté et profondément diabétique : dans le sang d'un chien dont le pancréas ne pesait plus que le 1/800^e de son poids et qui avait survécu 8 semaines, l'on a pu extraire encore 15 unités d'insuline (BEST, SMITH et SCOTT — 10).

La non spécificité et la spécialisation du pancréas ne s'opposent d'ailleurs pas et nombreux sont les exemples de faits semblables en biologie. La prépondérance du pancréas est suffisamment prouvée par l'apparition du diabète chez l'animal dépancréaté et par sa disparition, dès qu'on administre les extraits fournis par le pancréas.

b) *Agents qui influent sur la sécrétion insulinaire.* — Il paraît actuellement démontré que la sécrétion interne du pancréas soit excitée sous l'influence du système nerveux vague, tandis que l'excitation du splanchnique (système sympathique) paraît l'inhiber.

D'autre part, l'adrénaline oppose ses effets à l'action hypoglycémique de l'insuline ; l'insuline provoque secondairement une hyper activité de la surrénale, sans qu'il y ait de corrélation directe entre pancréas et surrénale.

La thyroïde, de même, présente une action antagoniste sur le métabolisme hydrocarboné.

L'hypophyse présenterait aussi un antagonisme secondaire.

Les parathyroïdes, au contraire, semblent présenter, sur la glycémie, une action de même sens.

c) *Voies d'excrétion et d'élimination de l'insuline.* — Rappelons qu'un produit antidiabétique fut caractérisé dans le sang de la veine pancréatique et dans la lymphe du canal thoracique dès longtemps (BIEDI (12), GLEY (21), HÉDON (22). L'insuline a été extraite du sang normal de l'homme, du chien, du lapin (BANTING et BEST). Le sang du lapin en convulsions hypoglycémiques contient plus d'insuline que celle qu'on lui a injectée.

D'autre part, l'absence de l'insuline dans le sang de l'animal totalement dépancréaté a été vérifiée. BANTING et GAIRNS ont suivi la glycémie d'un chien dépancréaté après injection de glucose (— 53). Au lieu de l'hyperglycémie suivie de chute jusqu'à une valeur subnormale, puis de retour au taux initial, ils ont constaté que la glycémie s'élevait mais ne redescendait pas : l'hyperglycémie se prolonge et le diabète se déclenche. Le glucose ne quitte donc pas spontanément l'économie et l'insuline nécessaire à sa disparition cesse rapidement d'exister dans le sang.

L'insuline disparaît donc de la circulation ; comment cette disparition se produit-elle ? on ne peut envisager ici que des hypothèses : si une partie de l'insuline est sans doute utilisée directement par l'organisme, une importante partie aussi est éliminée par les urines.

BANTING et BEST ont extrait l'insuline de l'urine normale de l'homme et des animaux (— 3).

BEST, SCOTT et BANTING (— 7), approfondissant la question, ont retrouvé dans les urines d'un homme normal (800 grs), assez d'insuline pour mettre le lapin en convulsions. D'autre part, ils ont constaté l'absence d'insuline dans les urines du diabétique. Enfin, ils ont trouvé un taux d'insuline très élevé dans les urines de femme gravide.

FISHER et NOBLE (— 19) ont enfin récolté l'insuline urinaire par le procédé de SCHAFFER : en saturant le mélange urine-insuline par le sulfate d'ammonium. Ils ont démontré que presque toute l'insuline injectée se retrouvait dans les urines :

1° D'une part, ils ont injecté, par voie intra-veineuse, à un chien, 10 unités lapin d'insuline toutes les heures, jusqu'à la mort. La mort s'est produite au bout de quatre injections. Dans les urines éliminées pendant ce temps, ils ont obtenu 35 unités d'insuline calculées par injection au lapin. Ils n'en avaient injecté que 40 : 5 unités d'insuline ont donc seulement été retenues ;

2° Dans un second temps, ils ont constaté que, dans l'urine d'un diabétique sucré non traité par l'insuline, l'on ne trouvait pas trace d'insuline. Malgré 38 unités injectées par voie sous-cutanée, l'insuline n'apparaît pas dans l'urine. Les mêmes résultats sont obtenus avec 3 chiens diabétiques par pancréatectomie ;

3° Enfin, les auteurs insistent sur l'influence de

la voie d'introduction du produit : par voie vaginale ou fistule de Thiry ou per os, ils obtiennent une hypoglycémie et une élimination urinaire beaucoup plus importante que par injection sous-cutanée de l'insuline.

Ces travaux ont donc établi l'élimination tout au moins partielle, par le rein, du produit de la sécrétion interne du pancréas. Cette élimination paraît plus importante encore pour l'insuline exogène apportée à l'animal.

Quant à l'insuline non éliminée, l'on peut supposer que, sans être détruite, elle puisse être inactivée et fixée au niveau des organes, ce qui expliquerait l'extraction de l'insuline à partir des tissus diabétiques. Ce fait expliquerait, d'après BEST (— 66), par libération de cette insuline à mesure des besoins, l'irrégularité d'action des doses massives d'insuline.

DEUXIÈME PARTIE

Insuline et imperméabilité rénale.

CHAPITRE PREMIER

NOS METHODES D'EXTRACTION ET DE DOSAGE

Successivement chez l'homme et chez les animaux de laboratoire, nous avons, tout d'abord, vérifié les conclusions des auteurs américains, en recherchant l'insuline urinaire après injection d'insuline. Nous avons exploré l'influence de la perméabilité rénale sur cette élimination d'insuline et sur l'hypoglycémie provoquée.

Après avoir essayé d'étudier le pouvoir hypoglycémiant de l'urine en nature, nous avons dû renoncer à cette pratique pour plusieurs raisons : d'une part, la richesse de l'urine en insuline est faible et la quantité élevée que l'on doit injecter entraîne une intoxication complexe de l'organisme; d'autre part, l'urine contient des substances antagonistes dont l'action rend les résultats difficiles à interpréter.

Nous avons donc dû adopter une technique d'extraction de l'insuline urinaire.

Extraction de l'Insuline urinaire.

Nous avons suivi, pour extraire l'insuline de l'urine, la technique de TORONTO au sulfate d'ammoniaque. Pour cela, nous avons traité la quantité d'urine recueillie par une fois et demie son volume de sulfate d'ammoniaque. Les deux liquides sont

filtrés. Le précipité recueilli est projeté avec le filtre dans 20 cm³ d'alcool à 90°. La préparation est desséchée dans le vide. Le produit obtenu est repris par 2 ou 3 cm³ de sérum physiologique et filtré. C'est cette solution que nous avons injectée à des dilutions différentes dans la veine des lapins réactifs.

Dosage de la Glycémie.

Le dosage du sucre du sang a été effectué chez l'homme comme chez l'animal, par la méthode de FONTES et THIVOLLE (20).

Suivant leurs indications, nous avons récolté 4 cm³ de sang dans un tube à centrifugeuse contenant du papier buvard imprégné de fluorure de sodium, de manière à ne pas dépasser un taux de 2 mg de fluorure par cm³ de sang. Nous avons centrifugé, puis prélevé 1 cm³ de plasma que nous avons introduit dans une fiole jaugée de 10 cm³, renfermant environ 5 cm³ d'eau. Après avoir rincé la pipette dans cette eau, nous avons ajouté 1 cm³ d'une solution à 10 0/0 de tincture de soude et 1 cm³ d'acide sulfurique au 2/3 normal, complété à 10 cm³ avec de l'eau, agité et filtré.

Nous avons mesuré une quantité de filtrat telle qu'elle renferme moins d'1 mg 3 de glucide réducteur évalué en glucose et introduit dans un tube à essais de 20 cm de haut et 2 cm de large, en complétant à 5 cm³ le volume du filtrat. Nous avons ajouté 2 cm³ d'une liqueur de Féhling obtenus par mélange direct des trois solutions. Nous avons

porté le tube au bain-marie bouillant et laissé 20 minutes.

Enfin, nous avons filtré le sous-oxyde produit et dissout le sous-oxyde restant dans le tube et celui retenu sur le filtre, dans du réactif molybdique phosphorique, lavé le tube et le filtre, d'abord au réactif (jusqu'à disparition de couleur bleue), puis à l'eau (jusqu'à disparition de réaction acide).

Après avoir transvasé le bleu de molybdène formé par la dissolution de Cu 20 dans une capsule de porcelaine, nous avons versé une solution de MnO_4K à 0 gr. 08 par litre, jusqu'à disparition de toute couleur, soit N le nombre de cm^3 ainsi versés. En divisant N par le titre du permanganate, on exprime directement en mg de glucose la quantité de gluci des réducteurs présents dans le filtrat.

Dans les conditions du dosage, le titre du permanganate est le nombre de cm^3 utilisés pour la décoloration du bleu de molybdène produit par le sous-oxyde de cuivre de 1 mg de glucose dissout dans l'eau.

CHAPITRE II

RECHERCHES CLINIQUES

Dans un premier temps, nous avons vérifié les conclusions des auteurs américains, en recherchant l'insuline urinaire chez les sujets normaux.

I. - Insuline urinaire.

Nous avons donc injecté à des sujets normaux ou pathologiques à rein indemne cliniquement, 5, 10 et même 20 unités d'insuline dans la veine du bras. Nous avons recueilli les urines des heures qui précèdent et des heures qui suivent l'injection et nous avons apprécié le pouvoir hypoglycémiant de ces urines, en précipitant l'insuline et en l'injectant au lapin.

Expérience Type A. — Au malade n° X de la Salle Lorrain, convalescent de pneumonie franche :

1° A jeun, nous récoltons 100 cm³ d'urine que nous traitons par 40 gr. de sulfate d'ammoniaque ;

2° Une heure après : injection intra-veineuse de 20 unités d'insuline et absorption par le malade de 30 gr. de sirop de sucre ;

3° Une heure après l'injection, l'on recueille 25 cm³ d'urine que l'on traite par 40 gr. de sulfate d'ammoniaque.

Les 2 liquides sont filtrés ; le précipité recueilli

projeté avec le filtre dans 20 cm³ d'alcool à 90° ; la préparation est desséchée dans le vide ;

4° Chaque produit obtenu est repris par 2 cm³ d'eau physiologique et filtré.

Le LAPIN A, à jeun depuis 48 heures et pesant 2 kgs 700, reçoit, dans la veine, 1 cm³ 5 de la première solution diluée au 1/4 dans du sérum.

La glycémie initiale était de 1,07.

La glycémie, une heure après l'injection, est de 0,86.

L'hypoglycémie provoquée est donc de 0,21.

Le LAPIN B, à jeun depuis 48 heures, pesant 2 kgs 350, reçoit, dans la veine, 1 cm³ de la seconde solution *pure*.

La glycémie initiale était de 0,93.

La glycémie, une heure après l'injection, est de 0,87.

L'hypoglycémie provoquée est donc de 0,06.

Chez ce malade, nous obtenons donc, une heure après l'injection d'insuline, une hypoglycémie moins marquée qu'à jeun.

Mais, en suivant les hypoglycémies provoquées par l'injection de l'insuline urinaire 2 heures, 3 heures et 4 heures après l'administration d'insuline, cette hypoglycémie s'accroît et, en faisant des expériences analogues à celle rapportée ici, nous avons obtenu :

Diarrhéique, 2 heures après	0,12
Bacillose au début, 3 heures après.....	0,13
Convalescent de grippe, 4 heures après	0,38

La diminution de la glycémie est des plus évidentes dans les quatre cas, mais elle s'accuse surtout à la troisième et à la quatrième heure, ce qui prouve le passage tardif de l'insuline dans l'urine.

Quant à apprécier exactement le nombre d'unités contenues dans cette urine, la chose est plus difficile. Pourtant, dans le quatrième cas, notre animal pesait 3 kgs. L'hypoglycémie provoquée : 0,38, représente donc à peu près 3 unités cliniques et, par conséquent, le $1/6^{\circ}$ de l'insuline injectée.

Le rein normal élimine donc une proportion très appréciable de l'insuline injectée. Comment se comporte donc le rein imperméable ou peu perméable ? Nous avons entrepris, sur ce sujet, une série d'expériences analogues à la première.

Expérience Type B. — M. O..., salle Lisfranc. Diagnostic : urémie avec rétinite albuminurique, diabète léger (6 gr. par 24 heures), hypercholestérinémie.

1° On prélève, à jeun, 100 cm³ d'urine, que l'on traite par 40 gr. de SO₄ Am₂ ; on filtre. Le précipité est repris par 10 cm³ d'alcool à 80° ; évaporation dans le vide ;

2° Injection intra-veineuse de 20 unités d'insuline ;

3° Une heure après, on prélève 50 cm³ d'urine que l'on traite par 20 gr. de SO₄ Am₂ ; on filtre. Le précipité est repris par 10 cm³ d'alcool et évaporé dans le vide ;

4° Chaque produit obtenu est repris par 2 cm³ de sérum physiologique et filtré.

Le LAPIN I, pesant 2 kgs, à jeun depuis 48 heures, reçoit la première solution, dans la veine.

La glycémie initiale était de 0,815

La glycémie, 1 heure après l'injection, est de 0,815

L'hypoglycémie provoquée est donc nulle.

Le LAPIN II, pesant 2 kgs, à jeun depuis 48 heures, reçoit dans la veine la seconde solution.

La glycémie initiale est de 0,955

La glycémie, 1 heure après l'injection, est de 0,955

L'hypoglycémie provoquée est donc nulle.

Donc, chez ce malade, avant comme après l'injection d'insuline, l'urine ne paraît contenir aucune trace d'insuline.

Un certain nombre d'expériences nous a permis de constater que, chez des malades dont l'azotémie variait de 0,70 cgr. à 2 gr. 50, la diminution de la glycémie était à peu près négligeable, 1 heure, 3 heures et 4 heures après l'injection. Dans 4 expériences, nous ne constatons aucun abaissement.

Et même, un phénomène assez paradoxal s'est produit parfois chez les rénaux : c'est l'apparition dans l'urine d'une action hyperglycémiant ; un de nos malades donne, avec l'urine recueillie 3 heures après l'injection, un accroissement de 4 cgr ; un autre, avec l'urine recueillie 4 heures après, un accroissement de 45 cgr.

D'autre part, les expériences A et B nous avaient montré qu'avant toute injection d'insuline, les urines de l'homme normal avaient un pouvoir hypoglycémiant marqué, alors que celles du rénal n'en avaient aucun : nous avons voulu vérifier ces propriétés par l'expérience suivante :

Expérience C. — D'une part, le malade n° 4 de la salle Lorrain. Urée = 1,10 - régime mixte. On prélève, chez ce malade, 3 heures après le repas, 68 cm³ d'urine que l'on traite par 27 gr. de SO₄Am₂. On filtre et le précipité est repris par 20 cm³ d'alcool à 80°, puis desséché dans le vide.

D'autre part, le malade n° 23 *bis* de la salle Lorrain : normal au point de vue rénal, régime mixte. Trois heures après le repas, on prélève 100 cm³ d'urine que l'on traite par 40 gr. de SO₄Am₂. On filtre et le précipité est repris par 20 cm³ d'alcool à 80° et desséché dans le vide.

Chacun de ces précipités est repris par 1 cm³ de sérum physiologique et filtré.

Le LAPIN I reçoit, dans la veine, 1 cm³ de la première solution.

La glycémie initiale était de : 0,815 (sang veineux).

La glycémie, 1 heure après l'injection, est de : 1,00
(sang du cœur).

Le LAPIN II reçoit, dans la veine, 1 cm³ de la seconde solution.

La glycémie initiale était de : 0,90 (sang du cœur).

La glycémie, 1 heure après l'injection, est de : 0,61
(sang du cœur).

Donc, alors que l'urine de l'homme normal au point de vue rénal a été capable d'abaisser la glycémie du lapin de 0,29, l'urine de l'urémique n'a provoqué qu'une très légère hyperglycémie.

Nous aurions voulu compléter ces expériences par quelques résultats touchant l'élimination de l'insuline chez l'animal, mais la maigre quantité

dés urines recueillies et leur souillure constante ne nous ont permis aucune conclusion possible.

Pourtant, les résultats obtenus chez l'homme suffisent à autoriser ces premières conclusions : l'insuline injectée dans les veines, traverse le rein normal ; elle traverse mal le rein des néphrétiques. D'autre part, le rein normal laisse éliminer une certaine quantité d'insuline autochtone que le rein imperméable retient.

II. - Hypoglycémie Insulinique.

Il était naturel de rechercher si cette insuline, retenue dans l'organisme d'un imperméable du rein, n'augmentait pas l'hypoglycémie provoquée par l'injection et ne prolongeait pas sa durée.

Pour cela, nous avons étudié le taux et la durée de l'hypoglycémie provoquée par l'injection d'insuline chez des sujets à rein plus ou moins imperméable : cardio-rénaux d'une part, à imperméabilité surtout circulatoire, et rénaux azotémiques, indiscutablement imperméables.

Nous avons examiné ces sujets à jeun, car l'on sait le bouleversement occasionné par la digestion dans la composition du sang et, en particulier, dans sa richesse en sucre. Nous leur avons injecté les mêmes doses d'insuline et les dosages ont été faits par la même méthode de FONTES et THIVOLLE avant l'injection et à des temps réguliers après l'injection.

Afin d'être certains d'opérer dans des conditions identiques de régime et de circonstances, nous avons couplé nos expériences, examinant toujours

un sujet normal au point de vue rénal et un rénal.

Expérience I. — 1° M. X..., salle Magendie. -

Hogdson : Azotémie : 1,25.

La glycémie initiale est de 1,40

La glycémie, 1 heure après l'injection intra-
veineuse de 5 unités d'insuline, est de 0,86

L'hypoglycémie provoquée est donc de.... 0,54

2° Sujet normal au point de vue rénal : bacil-
lose pulmonaire :

La glycémie initiale est de 1,61

La glycémie, 1 heure après l'injection de
5 unités d'insuline, est de 1,29

L'hypoglycémie provoquée est donc de.... 0,32

Expériences II. — 1° M. X..., salle Lorrain, n° 4.

- Azotémie : 0,90 - Anémie :

La glycémie initiale est de 1,21

La glycémie, 1 heure après l'injection de
5 unités d'insuline, intra-veineuse, est
de 0,64

L'hypoglycémie est donc de 0,57

2° Sujet normal, salle Lorrain n° 24, conva-
lescent de rhumatisme articulaire aigu :

La glycémie initiale est de 1,39

La glycémie, 1 heure après l'injection de
5 unités d'insuline, est de..... 1,03

L'hypoglycémie provoquée est de..... 0,36

Expérience III. — 1° M. X..., salle Parrot, n° 17.

- Insuffisance cardio-rénale-azotémie : 0,80.

La glycémie initiale est de 1,35

La glycémie, 1 heure après l'injection de
5 unités d'insuline, est de..... 0,80

L'hypoglycémie est de	0,55
2° Sujet normal, salle Lorrain, n° 22 :	
Glycémie initiale	1,10
Glycémie, 1 heure après l'injection de 5 unités d'insuline	1,10
L'hypoglycémie est donc nulle.	

Expérience IV. — 1° M. X..., salle Lorrain, n° 15.

- Cardio-rénal :

La glycémie initiale est de	1,00
La glycémie, 1 heure après l'injection de 10 unités d'insuline est de	0,44
L'hypoglycémie est de	0,56
2° Sujet normal, salle Lorrain, n° 7 bis :	
Glycémie initiale	0,92
La glycémie, 1 heure après l'injection de 10 unités d'insuline est de	0,70
L'hypoglycémie est de	0,22

Expérience V. — 1° Salle Parrot, n° 2. - Insuffisance cardiaque chez un hypertendu :

La glycémie initiale est de	0,45
La glycémie, 1 heure après l'injection de 5 unités d'insuline, intra-veineuse, est de	0,30
L'hypoglycémie est de	0,15

Expérience VI. — 1° Salle Lorrain n° 26. - Pouls lent permanent - Azométrie : 0,80.

La glycémie initiale est de	0,54
Glycémie, 1 heure après injection de 5 unités d'insuline intra-veineuse	0,29
L'hypoglycémie provoquée est de	0,25

2° Sujet normal, salle Lorrain n° 28. - Insuffisance aortique sans décompensation :

Glycémie initiale	0,40
Glycémie secondaire	0,29
Hypoglycémie provoquée	0,11

Expérience VII. — 1° M X..., salle Lorrain n° 10.

- Insuffisance rénale - Urémie = 3,25 :

Glycémie initiale	0,72
Glycémie, 1 heure après injection intra-veineuse de 5 unité d'insuline	0,42
Hypoglycémie provoquée	0,30

Expérience VIII. — 1° M. X..., salle Nélaton, n° 10. - Imperméabilité rénale - Urée = 2,25 :

Glycémie initiale	0,84
Glycémie, 1 heure après injection intra-veineuse de 5 unités d'insuline	0,63
Hypoglycémie provoquée	0,21

2° Salle Lorrain, n° 29 :

Glycémie initiale	0,98
Glycémie, 1 heure après injection intra-veineuse de 5 unités d'insuline	0,81
Hypoglycémie provoquée	0,17

Expérience IX. — 1° M. X..., salle Lorrain, n° 10.

- Insuffisance rénale, néphrite suraiguë: Urée: 3,25:

Glycémie initiale	0,68
Glycémie, 1 heure après injection intra-veineuse de 10 unités d'insuline	0,40
Hypoglycémie provoquée	0,28

2° Sujet normal, salle Parrot, n° 2 :

Glycémie initiale	0,72
-------------------------	------

Glycémie, 1 heure après injection intra-veineuse de 10 unités d'insuline 0,56

Hypoglycémie provoquée 0,16

En résumant, dans un tableau, le résultat des expériences précédentes, nous voyons que : alors que, chez les sujets normaux, l'abaissement de la glycémie est en moyenne de 20 0/0 de la glycémie initiale, il est, chez les cardio-rénaux et chez les rénaux, beaucoup plus important :

SUJETS NORMAUX

Expérience		Dose	GLYCÉMIE		Différence	o/o
			avant	1 h. après		
I		5	1.61	1.29	0.32	19
II		5	1.03	0.36	0.36	25
III		5	1.10	1.10	0.00	0
—	IV	10	0.92	0.70	0.22	23
—	V	5	0.40	0.29	0.11	27
—	VIII	5	0.98	0.81	0.17	17
—	IX	10	0.72	0.56	0.16	22

L'hypoglycémie moyenne, dans nos expériences, a donc été de 19 0/0 chez ces sujets normaux au point de vue rénal.

IMPERMEABILITE RENALE

Expérience		Azotémie	Dose	GLYCÉMIE		Différence	o/o
				avant	1 h. après		
I		1.25	5	1.40	0.86	0.54	39
—	II	0.90	5	1.21	0.64	0.57	44
—	III	0.80	5	1.35	0.80	0.55	40
—	IV		10	1.00	0.44	0.56	56
—	V		5	0.45	0.30	0.15	33
—	VI	0.80	5	0.54	0.29	0.25	50
—	VII	3.25	5	0.72	0.42	0.30	45
—	VIII	2.25	5	0.84	0.63	0.21	24
—	IX	3.25	10	0.68	0.40	0.28	48

Chez ces malades, l'hypoglycémie provoquée est donc, en moyenne, de 42 0/0. Pourtant, on ne constate pas de rapport évident avec la dose injectée, ni avec le degré d'azotémie.

Mais, l'hypoglycémie insulinique chez les rénaux n'est pas seulement plus marquée, elle est aussi plus durable : l'action de l'insuline se trouve notablement prolongée ; c'est ce que nous avons mis en évidence par l'expérience suivante :

D'une part :

Le malade n° 15 de la salle Lorrain : diagnostic clinique : paralysie générale au début ; pas d'atteinte rénale :

La glycémie initiale est de..... 1,07

On injecte dans la veine 20 unités d'endopancrine :

La glycémie, 1 heure après, est de..... 0,53

La glycémie, 2 heures après, est de..... 0,535

La glycémie, 3 heures après, est de..... 1,07

D'autre part,

M. X., néphrite chronique - urée sanguine, 1,80 :

La glycémie initiale est de..... 0,58

On injecte dans la veine 20 unités d'endopancrine :

La glycémie, 1 heure après, est de..... 0,41

La glycémie, 2 heures après, est de..... 0,205

La glycémie, 3 heures après, est de..... 0,41

La glycémie, 4 heures après, est de..... 0,31

Et l'action de l'insuline se prolonge encore bien au-delà, comme le prouvent ces résultats, obtenus chez 2 autres malades :

Avant l'injection	0,96	0,72
1 heure après l'injection...	0,47	0,42
24 heures après l'injection.	0,51	0,68

Donc, alors que chez le sujet normal l'hypoglycémie provoquée par l'injection intra-veineuse d'insuline disparaît 3 heures environ après l'injection, chez le sujet imperméable l'action se prolonge plus de 24 heures (*Voir figure 2*).

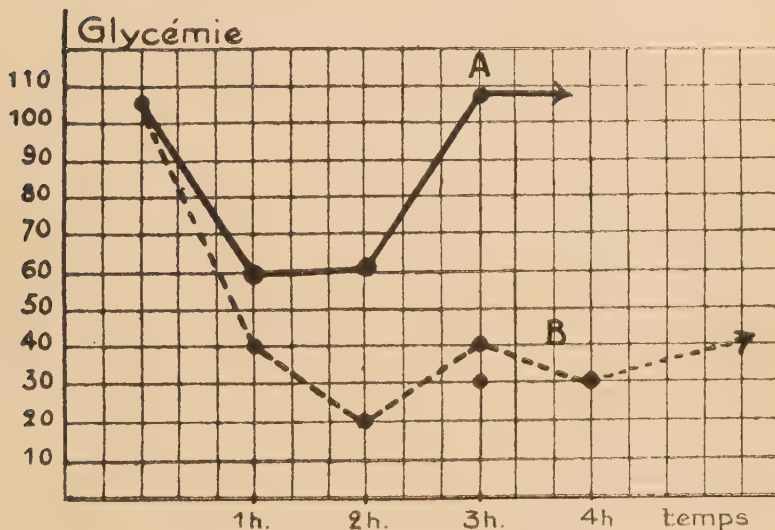


FIG 2. — Hypoglycémie provoquée chez l'homme.

A — Normal au point de vue rénal.

B — Imperméable du rein.

Nous pouvons donc affirmer que, non seulement l'imperméabilité rénale accroît l'action hypoglycémiant de l'insuline, mais encore qu'elle la prolonge au-delà des délais normaux et il est tout naturel de penser que c'est par l'effet d'une véritable rétention de l'insuline injectée que s'expliquent nos observations.

CHAPITRE III

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Nous avons tenté de vérifier nos observations cliniques en comparant la chute de glycémie provoquée par l'injection d'insuline chez le lapin normal, à celle que l'on obtient chez un lapin rendu partiellement ou totalement imperméable, par ligature d'un ou des deux pédicules rénaux.

Expérience I. — 1° Nous avons, tout d'abord, pris un lapin de 2 kgs dont la glycémie initiale (sang de la veine) était de 0,65.

Une heure après l'injection de 2 unités d'insuline, la glycémie a été abaissée à 0,60.

La chute de glycémie a donc été de 0,05, soit 8 0/0 de la glycémie initiale.

2° Nous avons réalisé, alors, la ligature du pédicule rénal droit.

24 heures après cette ligature, la glycémie
est de 0,90

On injecte 2 unités d'insuline dans la veine.

1 heure après, la glycémie est de 0,18

La chute de glycémie a donc été de 0,72
soit 90 0/0 de la glycémie initiale.

3° 8 jours après cette ligature, la glycémie
est de 1,10

L'injection de 2 unités d'insuline ramène
la glycémie à 0,55

La chute de glycémie a été de..... 0,55
soit 50 0/0 de la glycémie initiale.

4° Enfin, chez ce lapin, nous avons alors réalisé une imperméabilité totale par ligature du pédicule rénal gauche :

La glycémie, avant l'expérience, est de.... 0,62
1 heure après l'injection intra-veineuse de
2 unités d'insuline, elle est de 0,31
La chute de glycémie a donc été de..... 0,31
soit 50 0/0 de la glycémie initiale.

5° Enfin, 5 heures après la seconde ligature, la glycémie est encore à 0,40

6° 24 heures après la ligature et une demi-heure avant la mort, la glycémie est tombée à... 0,28

Expérience II. — 1° Il s'agit d'un lapin de 2 kgs, à jeun depuis 24 heures :

La glycémie initiale est de..... 0,99
1 heure après l'injection intra-veineuse de
2 unités d'insuline, la glycémie est de 0,49
L'hypoglycémie est de..... 0,50
soit 50 0/0 de la glycémie initiale.

2° On lie, alors, le pédicule rénal droit :
1 jour après cette ligature, la glycémie est
de 1,175
1 heure après l'injection intra-veineuse de
2 unités d'insuline, la glycémie est de 0,40
L'hypoglycémie est de..... 0,775
soit 70 0/0 de la glycémie initiale.

Mais l'hypoglycémie provoquée chez le lapin imperméable n'est pas seulement plus accentuée, elle est aussi prolongée.

Expérience III. — Dans un premier temps, nous avons vérifié l'action passagère de l'insuline chez des lapins normaux :

LAPIN I, à jeun depuis 48 heures :

La glycémie initiale (dans la veine) est de . . . 1,31

On injecte, dans la veine, 2 unités d'endopancrine :

La glycémie, 1 heure après, est de 0,52

La glycémie, 2 heures après, est de 0,45

La glycémie, 3 heures après, est de 0,95

LAPIN II, dans les mêmes conditions :

Glycémie initiale 1,07

Glycémie 1 heure après 0,62

Glycémie 2 heures après 0,69

Glycémie 3 heures après 0,97

2° Dans un second temps, les deux mêmes lapins, à jeun depuis la veille, subissent une ligation des 2 pédicules rénaux. 5 heures après, ils reçoivent, dans la veine, 2 unités d'endopancrine :

Le LAPIN I fait, 1 h. 3/4 après l'injection, des accidents nets d'hypoglycémie : convulsions, tête en hyperextension, mouvements coordonnés rappelant ceux de la marche, polypnée. Il reçoit, alors, 4 cm³ de glucose à 0,40 0/0, dans la veine. Du sang du cœur a été prélevé au début des accidents. La mort apparente s'établit 2 h. 1/2 après l'injection. On prélève alors, à nouveau, du sang du cœur. La mort survient quelques minutes après. A l'autopsie, on trouve un hémopéricarde dû à la troisième ou quatrième ponction du cœur.

La glycémie initiale était de 1,135

La glycémie, 1 h. après l'injection est de . . . 0,37

La glycémie, 2 h. après l'injection, est de... 0,26

La glycémie, 2 h. $\frac{1}{2}$ après l'injection, est de 0,11

Le LAPIN II subit aussi l'injection de 2 unités d'endopancrine, dans la veine. Il ne présente pas d'accidents mortels.

La glycémie initiale était de..... 1,67

La glycémie, 1 h. après l'injection, est de... 0,56

La glycémie, 2 h. après l'injection, est de... 0,56

La glycémie, 3 h. après l'injection, est de... 0,68

Donc, chez ces 2 animaux, alors que, normalement, la glycémie avait rejoint sensiblement son taux normal 3 heures après l'injection, l'imperméabilité rénale a transformé la courbe de glycémie en accentuant l'hypoglycémie, et en la prolongeant.

Nous avons rapporté nos résultats sur la courbe figure III. Il est intéressant de comparer ces cour-

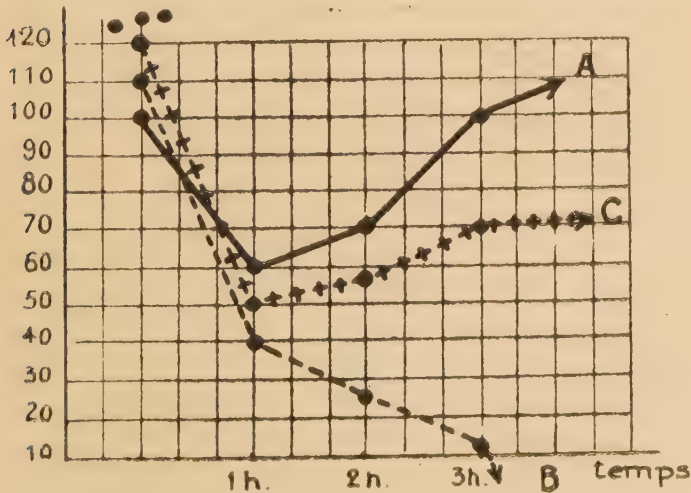


FIG. 2. — Hypoglycémie provoquée chez le lapin.

— A — Normal.

... B — Rendu imperméable, dose mortelle.

+++ C — Rendu imperméable, dose non mortelle.

bes avec celles obtenues chez l'homme normal ou imperméable et de constater qu'elles sont, à très peu près, superposables.

CONCLUSIONS

Nos conclusions sont donc les suivantes :

- 1° L'urine de l'homme normal contient de l'insuline ;
- 2° L'urine du néphrétique n'en contient pas ou peu ;
- 3° L'insuline injectée à l'homme normal, au point de vue rénal, s'élimine en partie par le rein ;
- 4° L'insuline injectée au rénal s'élimine peu ou pas par le rein.
- 5° L'action hypoglycémiante de l'insuline injectée est, à dose égale, plus intense chez le rénal que chez l'homme normal ; chez l'animal de laboratoire rendu imperméable, on observe une action de même sens. Il ne paraît pourtant pas qu'il y ait une proportion directe entre l'hypoglycémie provoquée et le degré d'imperméabilité ; sans doute, peut-on l'expliquer par des rétentions multiples et des phénomènes de compensation ;
- 6° L'action hypoglycémiante de l'insuline est prolongée chez le rénal comme chez l'animal rendu imperméable.

Il est permis de tirer de ces conclusions d'intéressantes déductions biologiques et cliniques.

Au point de vue biologique, nos expériences ont montré, d'une part, l'existence d'une insuline autochtone éliminée normalement par le rein ; d'autre part, la rétention de cette insuline, comme de toute insuline injectée, chez l'imperméable du rein, réalisant, chez ces malades, une véritable rétention d'insuline.

Au point de vue clinique, la déduction directe de nos expériences est que, une même dose d'insuline peut provoquer, chez un rénal, une action hypoglycémiant beaucoup plus marquée et beaucoup plus prolongée que chez l'individu normal. Peut-être est-ce, dans une imperméabilité rénale insoupçonnée qu'il faut rechercher la cause d'accidents hypoglycémiques provoqués par des doses, habituellement bien supportées, d'insuline.

Aussi, retiendrons-nous qu'il est bon, avant d'administrer l'insuline, de rechercher, par tous les moyens, une imperméabilité rénale, même peu marquée, et de se méfier de doses trop intenses ou trop répétées, d'insuline chez un rénal.

VU : *Le Doyen,*
ROGER.

VU : *Le Président,*
LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

U. 111.111.111

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN E. M. — The pathology of diabetes. *Journal of metabolic Research*, 1922 - 1 - 5.
2. BANTI L. — Sopra un procedimento di estrazione e di purificazione del l'insulina. *Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini*, 1924 - 38 - 176.
3. BANTING F. G. ET BEST C. H. — The mechanism of insulin. XI^e Congrès international de Physiologie. Edimbourg 1923.
4. BANTING, BEST, COLLIP, MACLEOD ET NOBLE. — The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. *American Journal of Physiology*, 1922 - 62 - 162.
5. BANTING ET GAMS S. — Factors influencing the production of insulin. *American Journal of Physiology*, 1924 - 68 - 24.
6. BEST C. H. — Recent work of insulin - *Endocrinology*, 1924 - 8 - 617.
7. BEST C. H. ET SCOTT D. A. — Insulin in tissues other than the pancreas. *Journal of the American Medical Association*, 1923 - 81 - 382.
8. BEST, C. H. ET SCOTT D. A. — The preparation of insulin. *Journal of biological Chemistry*, 1923 - 57 - 709.
9. BEST, SCOTT ET BANTING. — Insulin in blood. *Trans. Roy Soc. of Canada*, 1923 - 17 - V. 81.
10. BEST, SMITH ET SCOTT. — And insulin - like material in various tissues of normal and diabetic animals. *Americ. Journal of Physiol.*, 1924 - 68 - 161.
11. BEST, SMITH ET SCOTT. — Insulin in tissues other than the pancreas. *Journal of biological Chemistry*, 1924 - 59 - XXX.
12. BIEDL A. — Ueber eine neue Form des experimentellen Diabetes. *Centralblatt für Physiologie*, 1898-12 - 624.
13. BOIVIN A. ODDO ET CHOSSON. — Technique simple pour la préparation d'une insuline purifiée. *Comptes-rendus de la Société de Biologie* 1924 - 90 - 853.
14. CHABANIER H. LOBO, ONELL ET LEBERT H. — Etude expérimentale et clinique d'un extrait alcoolique de pancréas. *Bulletin Médical* 1923 - 21 - 579.
15. COLLIP J.-B. — The demonstration of an insulin-like substance in the tissues of the clam. *Journal of biological Chemistry*, 1923 - 55 - XXXIX.

16. COLLIP J.-B. — The original method for the isolation of insulin. *Journal of biological Chemistry*, 1923 - 55 - XL.
 17. Council of Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association for admission to new and no official remedies. Insulin. *Journal of the American Medical Association*, 1923 - 80 - 1617.
 18. DUDLEY H. W. ET STARLING W. — Improvements in the preparation of insulin. *Biochemical Journal*, 1924 - 18 - 147.
 19. FISHER N. F. ET NOBLE B. F. — Excretion of insulin by the Kidneys. *American Journal of Physiology*, 1923 - 67 - 73.
 20. FONTES ET THIVOLLE. — Recherches expérimentales sur le microdosage des substances glycidiques réductrices du sang. *Bulletin de la Société de Chimie biologique* 1927 - 353.
 21. GLEY. — Sur les troubles consécutifs à la destruction du pancréas. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences* 1891 - 112 - 752.
 22. HEDON E. — Sur la sécrétion interne du pancréas. *Revue de Médecine*, 1910 - 30 - 280.
 23. MACLEOD J. J. R. — Insulin. *Physiological Reviews*, 1924 - 4 - 21.
 24. MATILL, PIPER, KIMBALL ET MUILIN. — Chemical and physical properties of insulin. XI^e Congrès international de Physiologie. Edimbourg, 1923.
 25. PENAU H. — Remarques sur la préparation de l'insuline. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1924 - 30 - 145.
 26. RENNIE J. ET FRASER T. — The islets of Langerhans in relation to diabetes. *Biochemical Journal*, 1907 - 2 - 7.
 27. WINTER L. B. ET SMITH W. — On the lowering on the blood sugar by an extract of yeast. *Journal of Physiology*, 1924 - 58 - XII.
-

TABLE DES MATIÈRES

PREMIERE PARTIE

L'insuline

CHAPITRE PREMIER. — Préparation de l'insuline	15
CHAPITRE II. — Physiologie de l'insuline....	20
CHAPITRE III. — Sa diffusion dans l'organisme et son élimination par le rein.....	24

DEUXIEME PARTIE

Insuline et imperméabilité rénale

CHAPITRE PREMIER. — Méthodes d'extraction et de dosage	31
CHAPITRE II. — Recherches cliniques	34
CHAPITRE III. — Recherches expérimentales..	46
CONCLUSIONS	50
BIBLIOGRAPHIE	53

